

氏名	はたなか ゆうた 畑中 友太
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲博薬第5号
学位授与の日付	令和6年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	異なる分子間相互作用様式を持つ薬物-薬物コアモルファスの設計と膜透過性評価に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 永井 純也 (副査) 教授 戸塚 裕一 (副査) 准教授 門田 和紀

## 論文内容の要旨

日本を含む多くの先進国では超高齢社会の到来に伴い、国民医療費がますます増加している。医療費を削減し、継続的に医療を提供するためには、低コストでかつ簡便に投与可能な経口製剤の開発が必要不可欠である。現在の医薬品開発における大きな問題は、新薬候補化合物の多くが難水溶性により低い経口吸収性を示すことである。難水溶性薬物の溶解性を改善する方法として、結晶薬物の非晶質化が挙げられる。しかし、非晶質状態は熱力学的に不安定で保存中に結晶へと転移する恐れがあり、非晶質状態を長期間維持するコアモルファス技術が近年注目されている。コアモルファス技術は、化合物間での相互作用形成により非晶質状態を維持する方法で、薬物-添加剤間でのコアモルファスと薬物-薬物間でのコアモルファスの2種類に大別される。薬物-薬物間でのコアモルファスは、溶解性改善だけでなく、服薬コンプライアンスの向上や治療効率の改善を目的として、合剤への応用が期待されている。コアモルファスにおいて、化合物間の分子間相互作用様式は非晶質状態の安定化に重要であることが既に報告されている。しかし、薬物同士によって形成されたコアモルファスについて、その相互作用様式が経口投与した際の薬物の膜透過過程や吸収過程に及ぼす影響につ

いての研究はほとんどされていない。

本稿では、分子間相互作用様式に水素結合を用いた薬物間のコアモルファスおよびイオン間相互作用を用いた薬物間のコアモルファス塩を設計し、難水溶性薬物の溶解性や膜透過性への影響を検討した。薬物-薬物間でのコアモルファス粒子中の薬物の溶解や溶解した薬物の膜透過機構について解明し、第1章から第3章にそれぞれ結果および考察を記載した。

第1章では、噴霧乾燥法により2つの難水溶性薬物としてnifedipine (NIF) とketocanazole (KTZ) 間でコアモルファスを設計し、両薬物の溶解性改善および膜透過量向上を試みた。NIFとKTZはモル比1対1の比率で水素結合を介してコアモルファスを形成した。模擬消化管液を用いて溶解性改善効果を検討したところ、試験開始4時間後におけるコアモルファスからのNIFおよびKTZの溶解度はそれぞれ約80  $\mu\text{g/mL}$ 、約120  $\mu\text{g/mL}$ であり、原末と比較してそれぞれ約4.2倍、6.3倍の溶解度を示していた。Caco-2細胞を用いて膜透過試験を行ったところ、薬物原末に比べ、コアモルファスの形成によりNIFおよびKTZの膜透過量が共に増大可能であった。

第2章では、難水溶性薬物のindomethacin (IMC) とsulindac (SLD) 間の水素結合を介したコアモルファス形成が、両薬物の溶解性、膜透過性に及ぼす影響を検討した。IMCとSLDの溶解度と膜透過性の関係を評価したところ、IMCとSLD間のコアモルファス形成はIMCおよびSLDのみかけの膜透過係数 ( $P_{app}$ ) に依存せず、溶解度の増大分がそのまま膜透過量の改善につながることを明らかとした。水素結合を介したコアモルファス粒子から溶解したIMCおよびSLDは速やかにフリー体へと解離するため膜透過係数に影響せず、溶解性の改善が膜透過量の改善に直結することが明らかとなった。

第3章では、難水溶性薬物のTMSとAML間でイオン間相互作用を介したコアモルファス塩の形成が両薬物の溶解性、膜透過性、経口吸収性に及ぼす影響について検討した。生理的条件を模擬した条件下の溶解-膜透過試験では、TMSとAMLのコアモルファス塩形成はAMLの膜透過性にほとんど影響を与えることなく、TMSの溶解性と膜透過性を改善した。TMSとAMLのコアモルファス塩をラットに経口投与したところ、AMLの経口吸収性にはほとんど影響せず、TMSの経口吸収性は約4.1倍にまで増大した。以上の結果から、イオン間相互作用を介したTMSとAMLのコアモルファス塩から溶解したTMSとAMLは、水中においても相互作用を維持し、小腸上皮近傍において膜透過可能なフリー体へと解離することでTMSの膜透過性や経口吸収性を改善したと

考えられた。

本研究では相互作用様式を考慮することで、薬物の溶解性向上だけでなく、膜透過量や膜透過性および経口吸収性の改善が可能な製剤設計に成功した。得られた知見は、コアモルファス技術を利用した難水溶性薬物の経口固形製剤の処方設計の一助になると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

日本を含む多くの先進国では超高齢社会の到来に伴い、医療費が持続的に増加している。継続的に安定した医療を提供するためにも医療費の抑制は重要な課題であるが、中でも、医療費に占める薬剤費の高さが指摘されていることから、低コストでかつ簡便に投与可能な経口製剤の開発を推進していくことの必要性は高い。現在の医薬品開発における大きな問題の一つとして、新薬候補化合物の多くが難水溶性により低い経口吸収性を示すことがある。難水溶性薬物の溶解性を改善する方法として、結晶薬物の非晶質化が挙げられるが、非晶質状態は熱力学的に不安定であるため保存中に結晶形へと転移する恐れがある。こうした結晶化への改善策として、非晶質状態を長期間にわたって維持するコアマルファス技術が近年注目されている。コアマルファス技術は、化合物間での相互作用形成により非晶質状態を維持する方法であり、薬物-添加剤間でのコアマルファスと薬物-薬物間でのコアマルファスの2種類に大別される。薬物-薬物間でのコアマルファスは溶解性改善に加えて、服薬コンプライアンスの向上や治療効率の改善も想定できることから、複数の薬物を含む合剤としての応用が期待されている。コアマルファスにおいて、化合物間の分子間相互作用様式は非晶質状態の安定化に重要であることが既に報告されているが、医薬品として使用されている薬物同士によって形成されるコアマルファスについては、その相互作用様式に加えて、経口投与後における薬物の膜透過過程や吸収過程に及ぼす影響に関する研究はほとんどなされていない。本論文では、分子間相互作用様式が水素結合である薬物間コアマルファスに加えて、イオン間相互作用によって形成する薬物間コアマルファス塩を設計し、難水溶性薬物の溶解性や膜透過性への影響を検討した。薬物-薬物間コアマルファス粒子中の薬物溶解性や溶解した薬物の膜透過機構についての解明を進めた結果について、第1章から第3章にわたって論述した。

第1章では、噴霧乾燥法により2つの難水溶性薬物としてnifedipine(NIF)とketoconazole(KTZ)間でコアマルファスを設計し、両物の溶解性改善および膜透量向上を試みた。NIFとKTZはモル比1対1の比率で水素結合を介したコアマルファスを形成した。模擬消化管液を用いて溶解性の変化を検討したところ、コアマルファスからの溶解性は試験開始4時間後においてNIFおよびKTZの溶解度はそれぞれ約80  $\mu\text{g/mL}$ 、約120  $\mu\text{g/mL}$ であり、原末と比較してそれぞれ約4.2倍、6.3倍であった。ヒト消化管モデルCaco-2

細胞を用いて膜透過試験を行ったところ、原末に比べてコアモルファスでは、NIFおよびKTZの膜透過量がいずれも増加する結果が得られた。

第2章では、難水溶性薬物のindomethacin (IMC)とsulindac(SLD)間で水素結合を介したコアモルファスを用いて、コアモルファス形成が両薬物の溶解性や膜透過性に及ぼす影響を検討した。IMCとSLDの溶解度と膜透過性の関係を評価したところ、IMCとSLD間のコアモルファス形成はIMCおよびSLDのみかけの膜透過係数( $P_{app}$ )に依存せず、溶解度の増大分が膜透過量の改善につながることを明らかとした。水素結合によって形成されたコアモルファスから溶出したIMCおよびSLDは速やかにフリー体へと解離するため膜透過係数に影響せず、アモルファス形成による溶解性の改善が膜透過量の向上に寄与することを示唆した。

第3章では、難水溶性薬物のtelmisartan(TMS)とamlodipine(AML)を用い、両薬物間においてイオン間相互作用を介したコアモルファス塩の形成が両薬物の溶解性、膜透過性、経口吸収性に及ぼす影響について検討した。生理的条件を模擬した条件下の溶解-膜透過性試験では、TMSとAMLのコアモルファス塩形成はAMLの膜透過性にほとんど影響を与えることなく、TMSの溶解性と膜透過性を改善した。TMSとAMLのコアモルファス塩をラットに経口投与したところ、AMLの経口吸収性にはほとんど影響せず、TMSの経口吸収性は約4.1倍にまで増大した。以上の結果から、イオン間相互作用を介して形成されたTMSとAMLのコアモルファス塩から溶解したTMSとAMLは、水中においても両薬物間の相互作用を維持し、小腸上皮近傍において膜透過可能なフリー体へと解離することでTMSの膜透過性や経口吸収性を改善することを示唆した。

以上、本研究では薬物間の物理化学的な相互作用様式を考慮することで、薬物の溶解性向上に寄与するだけでなく、薬物の膜透過量の上昇、ひいては経口吸収性の改善を可能とする製剤設計に資する解析結果を得ることに成功した。本研究によって得られた知見は、コアモルファス技術を利用した難水溶性薬物の経口固形製剤の処方設計を進める上で有用な情報になるものと考えられ、その製剤学的意義は十分に高いものと思われる。

以上により、上記の論文は、博士（薬学）論文として適当と判断する。